

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-101671

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 487/04	1 4 2	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/505	A E D	A 6 1 K 31/505	A E D
	A G Z		A G Z

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 25 頁)

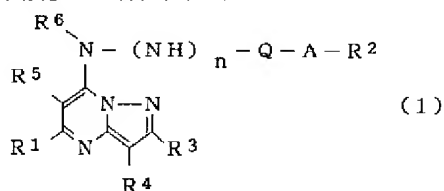
(21) 出願番号	特願平9-207867	(71) 出願人	000149435 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22) 出願日	平成9年(1997) 8月1日	(72) 発明者	守時 英喜 徳島県徳島市北矢三町4丁目8-7-8
(31) 優先権主張番号	特願平8-209465	(72) 発明者	岩本 武史 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケント パレス徳島南606号
(32) 優先日	平8(1996) 8月8日	(72) 発明者	安田 恒雄 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 三枝 英二 (外10名)

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素合成酵素阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供する。

【解決手段】 一般式(1)

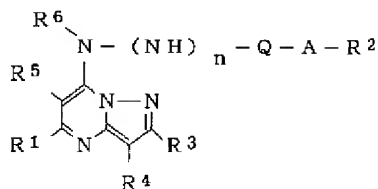


〔R¹は水素原子、置換基又は無置換の低級アルキル基、シクロアルキル基など、R²はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基など、R³は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基、R⁴は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基など、R⁵は水素原子又は低級アルキル基、R⁶は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換ベンゾイル基を示し、R¹及びR⁵は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、nは0又は1を示す〕のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^2 はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及びジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、 R^3 は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、 R^4 は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を、 R^6 は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するベンゾイル基を示し、また R^1 及び R^5 は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。〕で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分として、その有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項2】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、 R^5 及び R^6 がそれぞれ水素原子で、Qがカルボニル基で、Aが単結合で、nが0である化合物である請求項1に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項3】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、 R^1 がフェニル基又は置換基としてヒドロキシル基又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基で、 R^2 が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン

置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1～3個を有するフェニル基で、 R^4 が水素原子又はフェニル基である化合物である請求項2に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項4】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、 R^1 がフェニル基、メチル基、エチル基、n-ブチル基又はn-ペンチル基で、 R^2 が4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基又は2-トリフルオロメチルフェニル基である化合物である請求項2に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項5】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-フェニル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンから選ばれる化合物である請求項4に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項6】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンである請求項5に記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項7】 誘導型一酸化窒素合成酵素を選択的に阻害する請求項1～6のいずれかに記載の一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【請求項8】 請求項1に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とする敗血症予防及び治療剤。

【請求項9】 請求項1に記載のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の有効量を、無毒性担体と共に含有することを特徴とするエンドトキシンショック改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なNO（一酸化窒素）合成酵素阻害剤、より詳しくは誘導型NO合成酵素の誘導を阻害する薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】1980年代前半、生体内における窒素酸化物の研究過程で、NO（一酸化窒素）が生体内で産生していることが初めて見出された。その発見をきっかけに、NOは多くの研究者の注目を集め、1987年には、NOが血管内皮由来弛緩因子の本体であるとの報告がなされた。そして、現在では、循環、免疫、神経系等広い分野で、NOの生理機能や病態との関連が明らかにされている。

【0003】そのうち、例えば、体内で常時産生しているNOは、循環動態の恒常性を維持する重要な役割を担

っていることが解明されている。また一方、敗血症においては、エンドトキシンにより活性化されたサイトカインの働きにより、大量のNOが産生され、これが内皮細胞障害、心筋収縮力低下等のエンドトキシンショック状態を引き起こすといわれている。

【0004】NOは、NO合成酵素(NOS)によってL-アルギニンから産生される。そして、その酵素には、大きく分けて病態時のNO産生に係わる誘導型NOS(iNOS)と、常時発現している構成型NOS(cNOS)とがある。

【0005】上記したように、NOは敗血症等の種々の疾患に関与しているので、そのメカニズムの解明、惹いてはそれら疾患の治療薬への応用等を目的として、NO阻害剤の研究が進められており、その代表例としては、N-ω-ニトロ-L-アルギニン等のアルギニン類縁体が挙げられる。

【0006】しかしながら、上記代表例を含む従来公知のNOS阻害剤は、iNOSだけでなく、cNOSをも阻害してしまうものが殆どであり、之等の治療薬としての利用によれば、恒常的な循環動態の調節までもが抑制されてしまい、血圧上昇、臓器血流減少等の副作用を回避することはできない。更に、之等の利用時には、中枢神経系への影響やインポテンツ等の問題も懸念される。

【0007】以上のように、従来知られているNOS阻害剤は、医薬品として評価できるものではなく、之等に代わって、iNOSを選択的に阻害することのできる新しい物質の提供が当業界で要望されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、当業界で要望されているiNOSのみを選択的に阻害できる物質及びこれを利用した一酸化窒素合成酵素阻害剤を提供することにある。

【0009】本発明者らの研究グループは、かねてより医薬製剤有効成分化合物の開発を目的として、種々の化合物の合成及びそれらの有する薬理作用の研究、解明等を行なってきたが、その過程で、先に、強力な鎮痛作用を有する一連のピラゾロピリミジン誘導体の合成に成功し、この化合物に係わる発明を特許出願した〔WO95/35298〕。

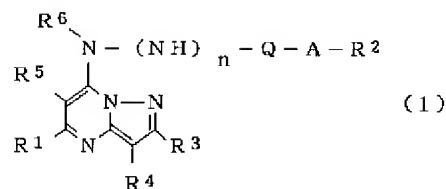
【0010】引き続き研究において、本発明者らは、上記一連の化合物が、先に見出された鎮痛作用とは別個に、しかも該作用とは無関係に、iNOSの誘導阻害作用を有するという事実を新たに見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0011】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明によれば、下記一般式(1)で表わされるピラゾロ〔1,5-a〕ピリミジン誘導体を有効成分とする一酸化窒素合成酵素阻害剤が提供される。

【0012】

【化2】



【0013】上記一般式(1)中、R¹は水素原子、置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシル基を有することのある低級アルキル基、シクロアルキル基、チエニル基、フリル基、低級アルケニル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を、R²はナフチル基、シクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基、ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基を、R³は水素原子、フェニル基又は低級アルキル基を、R⁴は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基又はハロゲン原子を、R⁵は水素原子又は低級アルキル基を、R⁶は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基又は置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有するベンゾイル基を示し、またR¹及びR⁵は互いに結合して低級アルキレン基を形成してもよく、Qはカルボニル基又はスルホニル基を、Aは単結合、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基をそれぞれ示し、nは0又は1を示す。

【0014】上記一般式(1)で表わされる誘導体は、一酸化窒素合成阻害作用、殊に誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)を選択的に阻害する作用を有しており、従って、血圧上昇、臓器血流減少、中枢神経系への悪影響等の副作用を殆ど示さない点において特徴づけられる。

【0015】本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の有効成分を表わす上記一般式(1)中の各基としては、例えば次の各基を例示できる。即ち、低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0016】シクロアルキル基としては、シクロプロピ

ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0017】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0018】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0019】ハロゲン原子には、弗素、塩素、臭素及び沃素原子が含まれる。

【0020】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0021】ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ノナフルオロブトキシ、ウンデカフルオロペンチルオキシ、トリデカフルオロヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0022】低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0023】ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジイソプロポキシホスホリルメチル、ジブトキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-（ジメトキシホスホリル）エチル、2-（ジエトキシホスホリル）エチル、3-（ジエトキシホスホリル）プロピル基等を例示できる。

【0024】ナフチル基には、1-ナフチル、2-ナフチル基が含まれる。

【0025】低級アルギレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等を例示できる。

【0026】低級アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン基等を例示できる。

【0027】ハロゲン原子で置換されることのあるピリジル基としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、6-クロロ-2-ピリジル、5-クロロ-2-ピリジル、4-クロロ-2-ピリジル、3-クロロ-2-ピリジル、6-クロロ-3-ピリジル、5-クロロ-3-ピリジル、4-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-3-ピリジル、2-クロロ-4-ピリジル、3-クロロ-4-ピリジル、6-フルオロ-3-ピリジル、6-ブロモ-3-ピリジル、6-ヨード-3-ピリジル基等

を例示できる。

【0028】ハロゲン原子で置換されることのあるフェノキシ基としては、フェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-ヨードフェノキシ基等を例示できる。

【0029】チエニル基には、2-チエニル及び3-チエニル基が含まれる、またフリル基には、2-フリル及び3-フリル基が含まれる。

【0030】低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル基等を例示できる。

【0031】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0032】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジロキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0033】低級アルカノイルオキシ基としては、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ基等を例示できる。

【0034】置換基としてチエニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、オキソ基又はヒドロキシ基を有することのある低級アルキル基としては、上記無置換の低級アルキル基に加えて、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、1-（2-チエニル）エチル、1-（3-チエニル）エチル、2-（2-チエニル）エチル、2-（3-チエニル）エチル、3-（2-チエニル）プロピル、4-（2-チエニル）ブチル、5-（2-チエニル）ペンチル、6-（2-チエニル）ヘキシル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、4-メトキシブチル、5-メトキシペンチル、6-メトキシヘキシル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシヘキシル、メチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、ブチルチオメチル、ペンチルチオメチル、ヘキシルチオメチル、2-メチルチオエチル、3-メチルチオプロピル、4-メチルチオブチル、5-メチルチオペンチル

ル、6-メチルチオヘキシル、ホルミル、ホルミルメチル、アセチル、2-ホルミルエチル、2-オキソプロピル、プロピオニル、3-ホルミルプロピル、3-オキソブチル、2-オキソブチル、ブチリル、4-ホルミルブチル、4-オキソペンチル、3-オキソペンチル、2-オキソペンチル、バレリル、5-ホルミルペンチル、5-オキソヘキシル、4-オキソヘキシル、3-オキソヘキシル、2-オキソヘキシル、ヘキサノイル基等を例示できる。

【0035】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニルチオ基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ヘプタチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニルチオ)フェニル基等を例示できる。

【0036】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、フェニル低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルカノイルオキシ基、フェニル基及び低級アルコキシホスホリル低級アルキル基から選ばれる基の1~3個を有することのあるフェニル基としては、次の各基を例示できる。

【0037】即ち、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ヘプタチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-

ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、2,3,6-トリメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリエトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ペンタフルオロエチルフェニル、4-ヘプタフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボニルフェニル、4-ブトキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、3-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジイソプロポキシホスホリルメチル)フェニル、3,5-ジメトキシ-4-エトキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-プロポキシフェニル、4-ブトキシ-3,5-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-ペンチルオキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-ヘキシルオキシフェニル、2,3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3,5-ジエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、3,5-ジプロポキシ-4-ヒドロキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3,5-ジエトキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-アセトキシ-3,5-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-プロピオニルオキシフェニル、2-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロ-3,5-ジメトキシフェニル、4-ブロモ-3,5-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル、3,5-

ージクロロ4-メトキシフェニル、3, 5-ジクロロ4-エトキシフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、4-ペンタフルオロエトキシフェニル、4-ヘプタフルオロプロポキシフェニル、4-ノナフルオロブトキシフェニル、4-ウンデカフルオロペンチルオキシフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルオキシフェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメトキシ)フェニル基等を例示できる。

【0038】置換基としてフェニルチオ基を有することのあるフェニル基としては、フェニル、4-(フェニルチオ)フェニル、3-(フェニルチオ)フェニル、2-(フェニルチオ)フェニル基等を例示できる。

【0039】置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有するベンゾイル基としては、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、2-ブロモベンゾイル、2-ヨードベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイル、3, 4-ジクロロベンゾイル、2, 5-ジクロロベンゾイル、2, 6-ジクロロベンゾイル、2-トリフルオロメチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、3-メトキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2, 3-ジメトキシベンゾイル、2, 4-ジメトキシベンゾイル、3, 5-ジメトキシベンゾイル、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル、2-エトキシベンゾイル、2-プロポキシベンゾイル、2-ブトキシベンゾイル、2-ペンチルオキシベンゾイル、2-ヘキシルオキシベンゾイル基等を例示できる。

【0040】上記一般式(1)で表わされるピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体は、一酸化窒素合成酵素阻害剤、特に誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)を選択的に阻害する薬剤として、敗血症、エンドトキシショック、慢性関節リウマチ等の治療及び予防に有用であり、従来の一酸化窒素合成酵素阻害剤にみられる如き副作用が非常に少ない利点がある。

【0041】上記一酸化窒素合成酵素阻害剤として好ましいピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体としては、前記一般式(1)中、R⁴及びR⁶がそれぞれ水素原子で、Qがカルボニル基で、Aが単結合で、nが0である化合物を例示できる。該化合物の内でも、特にR¹がフェニル基又は置換基としてヒドロキシル基又は低級アルコキシ基を有することのある低級アルキル基で、R²

が置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン置換低級アルキル基及びハロゲン原子から選ばれる基の1~3個を有するフェニル基で、R⁴が水素原子又はフェニル基である化合物、より具体的にはR¹がフェニル基、メチル基、エチル基、n-ブチル基又はn-ペンチル基で、R²が4-エトキシ-3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2-メトキシフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基又は2-トリフルオロメチルフェニル基である化合物は、好適である。

【0042】之等好適なピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体の具体例としては、例えば5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、5-フェニル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン及び5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを例示することができ、この内でも5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンは最適である。

【0043】上記一般式(1)で表わされる本発明有効成分化合物は、各種の方法により製造することができ、その具体例としては、前記WO95/35298号公報に記載の方法を例示することができる。

【0044】代表的には、該方法は、適当なカルボン酸エステルと3-アミノピラゾールイルとを縮合反応させて、7-ヒドロキシピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン類を得、次いでこれをハロゲン化して、7-ハロゲノピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン類とし、更にこれをアンモニア水又はヒドラジンで処理して7-アミノ体に変換し、これに酸ハロゲン化物を反応させることにより実施できる。

【0045】かかる方法に従い得られる本発明有効成分化合物の具体例としては、後記第1表~第5表に実施例No. 1~134として示す各化合物を例示することができる。

【0046】上記一般式(1)で表わされる化合物は、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、之等の塩も本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の有効成分化合物に包含される。上記酸付加塩を形成させ得る酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸を例示でき、この酸付加塩の形成反応は常法に従うことができる。

【0047】また、上記一般式(1)で表わされる化合物中、R⁶が水素原子であるものは、これを常法に従ってアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができ、之等の塩類も本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤有効成分化合物に

包含される。

【0048】尚、一般式(1)で表わされる化合物中、Aがアルケニレン基である化合物及びR1が低級アルケニル基である化合物の一部は、シス、トランス異性体構造をとることができ、本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤は之等のいずれをも有効成分とすることができる。

【0049】また、一般式(1)で表わされる化合物中の一部の化合物は、炭素原子を不斉中心とした光学異性体が存在し、本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤は、かかる光学活性体及びラセミ体のいずれをも有効成分とすることができる。

【0050】本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤は、上記一般式(1)で表わされる化合物を有効成分として、これを、適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤組成物の形態とされ実用される。

【0051】本発明医薬製剤に利用される上記製剤担体としては、製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0052】上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。

【0053】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の削皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0054】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0055】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0056】カプセル剤は、常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0057】液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0058】更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0059】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0060】本発明薬剤中に含有されるべき一般式(1)で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1~70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0061】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0062】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0063】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明一酸化窒素合成酵素阻害剤の調製例を製剤例として挙げ、次いで薬理試験例を挙げる。

【0064】

【製剤例1】 カプセル剤の調製

有効成分化合物	250g
結晶セルロース（日本薬局方品）	30g
コーンスターチ（日本薬局方品）	17g
タルク（日本薬局方品）	2g
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	1g

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を調製した。

【0066】

【製剤例2】 錠剤の調製

有効成分化合物	600g
乳糖（日本薬局方品）	67g
コーンスターチ（日本薬局方品）	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	25g
メチルセルロース（日本薬局方品）	12g
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

【0068】

有効成分化合物	400g
結晶セルロース（日本薬局方品）	60g
コーンスターチ（日本薬局方品）	34g
タルク（日本薬局方品）	4g
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	2g

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように混和した後、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

【0070】

【製剤例4】 錠剤の調製

有効成分化合物	600g
乳糖（日本薬局方品）	67g
コーンスターチ（日本薬局方品）	33g
カルボキシメチルセルロースカルシウム（日本薬局方品）	25g
メチルセルロース（日本薬局方品）	12g
ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品）	3g

即ち、上記処方に従い、有効成分化合物、乳糖、コーンスターチ及びカルボキシメチルセルロースカルシウムを充分混合し、メチルセルロース水溶液を用いて混合物を

有効成分化合物として5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1カプセル当たりその250mgを含有する硬質ゼラチンカプセル（1000個）を、次の処方により調製した。

【0065】

有効成分として5-n-ブチル-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤（2000錠）を、次の処方により調製した。

【0067】

【製剤例3】 カプセル剤の調製

有効成分として5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1カプセル当たりその200mgを含有する硬質ゼラチンカプセル（2000個）を、次の処方により調製した。

【0069】

有効成分として5-n-ブチル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジンを用いて、1錠当たりその300mgを含有する錠剤（2000錠）を、次の処方により調製した。

【0071】

顆粒化し、24メッシュの篩を通し、これをステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

【0072】

【薬理試験例1】ウィスター (Wistar) 系雄性ラット (8週齢、200～250g) を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。次に、血管内皮細胞に存在するcNOSの影響をなくすため、血管内腔を綿糸にて擦過して内皮細胞を除去し、これを2mm長さに切り分け、リング状標本とした。この標本を、クレブス・ヘンゼライト液 (NaCl 118mM、KCl 4.7mM、CaCl₂ 2.5mM、KH₂PO₄ 1.2mM、MgSO₄ 1.2mM、NaHCO₃ 25mM、グルコース11mM) を10ml入れた臓器浴中に1gの圧力下で懸垂し、O₂/CO₂ (95%/5%) 混合ガスを連続的に通気した。

【0073】まず、この標本について、フェニレフリン 3×10^{-7} M添加して血管を収縮させた後、アセチルコリン 10^{-5} Mを加えた場合及びL-アルギニン 10^{-5} Mを加えた場合のいずれでも弛緩が起きないこと、即ちcNOSとiNOSの両者が欠如していることを確認した。

【0074】次に、上記標本にリポポリサッカライド (LPS) 300ng/mlを加え、8時間後にL-アルギニン 10^{-5} Mを加えて、血管の弛緩及びサイクリックGMP (cGMP) 濃度を測定した (対照群)。

【0075】一方、LPSを添加する30分前に、5-*n*-ブチル-7- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ) ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリミジン (第1表中実施例1の化合物) の 3×10^{-5} Mを臓器浴中に添加しておき、L-アルギニン添加後の血管の弛緩及びcGMP濃度を上記と同様にして測定した (本発明群)。

【0076】尚、血管の収縮及び弛緩は、アイソトニックトランスデューサー (isotonic transducer, 日本光電製、TD-111T) にて測定し、レコーダー (NIHON DENSI KAGAKU, U-228) で記録した。また、cGMP濃度は、市販のラジオイムノアッセイキット (Amersham, cGMP [¹²⁵I] アッセイシステム) で測定した。

【0077】その結果、本発明群では、血管の弛緩が対照群と比較して70%抑制された。また、cGMP濃度も、本発明群では対照群と比較して80%抑制された。

【0078】このことから、本発明有効成分化合物は、LPSによるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

【0079】

【薬理試験例2】ウィスター (Wistar) 系雄性ラット (8週齢、200～250g) を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。血管を、コラーゲナーゼ238U/ml、エステラーゼ22.5U/ml、ウシ血清アルブミン0.2%を含有するHEPES・ハンクス液 (CaCl₂・H₂O 185.5mg/l、KCl 400.0mg/l、KH₂PO₄ 60.0mg/l、MgSO₄ 97.7mg

/l、NaCl 8000.0mg/l、NaHCO₃ 50.0mg/l、Na₂HPO₄ 47.5mg/l、グルコース 1000mg/l) 中で37℃にて45分間インキュベートした。

【0080】次に、HEPES・ハンクス液中、この血管から内皮細胞と外膜を剥離して中膜平滑筋のみを取り出し、細切りにして、上記と同様のコラーゲナーゼ、エステラーゼ及びウシ血清アルブミンを含有するHEPES・ハンクス液中で37℃にて70分間インキュベートし、酵素消化させた。これを、ウシ胎児血清を10%含有するダルベッコ変法イーグル培地 (MgSO₄・7H₂O 200.0mg/l、NaCl 6400mg/l、NaHCO₃ 3700.0mg/l、NaH₂PO₄ 125.5mg/l、Fe(NO₃)₃・9H₂O 0.1mg/l、フェノールレッド 15.0mg/l、葉酸 4.0mg/l、ニコチンアミド 4.0mg/l、パントテン酸カルシウム 4.0mg/l、ピリドキサル・HCl 4.0mg/l、リボフラビン 0.4mg/l、チアミン・HCl 4.0mg/l、塩化コリン 4.0mg/l、グルコース 1000mg/l、1-イノシトール 7.0mg/l、ビルビン酸ナトリウム 110.0mg/l) に浮遊させ、数回洗浄し、 2×10^5 個/mlの割合でシャーレに接種した。細胞がコンフエクトになった時点で継代し、4代目で次の実験に使用した。

【0081】即ち、上記培養細胞にL-アルギニン 10^{-5} Mを加え、更にLPS 300ng/ml或いはインターロイキン-1β (IL-1β) 10ng/mlを加えて24時間放置し、蓄積したNO₂の量を測定した (対照群)。

【0082】一方、LPS或いはIL-1βを添加する30分前に、5-*n*-ブチル-7- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ) ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリミジン (第1表中実施例1の化合物、本発明群1) の 3×10^{-5} M或いは5-*n*-ブチル-7- (2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリミジン (第1表中実施例32の化合物、本発明群2) の 3×10^{-5} Mを臓器浴中に添加しておき、L-アルギニン或いはIL-1β添加24時間後の蓄積したNO₂の量を上記と同様にして測定した (本発明群)。

【0083】尚、NO₂の量は、培養上清に等量のGriess試薬 (0.1%N- (1-ナフチル) エチレンジアミン・ジハイドロクロライド/H₂O + 1%スルファニルアミン/2.5%H₃PO₄) を加え、570nmにおける吸光度を測定することにより定量した。

【0084】結果を図1及び図2に示す。

【0085】尚、図1は、LPSを添加した場合のデータを、図2はIL-1βを添加した場合のデータをそれぞれ示す。また、それぞれの図には、コントロールとして何も添加しなかった群のデータを併記する。

【0086】図1及び図2より、本発明有効成分化合物は、LPS及びIL-1 β によるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

【0087】

【薬理試験例3】スプラークダウリュウ (Sprague Dawley) 系雄性ラット (6~9週齢、200~250g) を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。次に、これを5~7個に輪切りに分割し、それぞれ縦に切り開いた後、血管内皮細胞に存在するcNOSの影響をなくすため、血管内腔を洗浄綿棒にて擦過して内皮細胞を除去して、標本を調製した。

【0088】30 μ M濃度に調製した本発明有効成分化合物 (供試化合物) のジメチルスルホキシド溶液を添加し、更に400 μ M濃度となるようにL-アルギニンを添加したクレブス・ヘンゼライト液 (薬理試験例1で用いたものと同一組成) 中に、上記標本を入れ、37℃で30分間インキュベートした。続いて、リボポリサッカライド (LPS) を1000ng/mlの濃度で添加し、37℃で24時間インキュベートした (供試化合物を用いた実験群、本発明群)。

【0089】次に、上清を96穴プレートに取り、文献 [新生化学実験講座10、血管、内皮と平滑筋、135頁、日本生化学会編、東京化学同人、1993年] に記載のNO₂測定法に従い、NO₂をグリース (Griess) 液

で発色させ、バイオカイネチックスリーター (Biokinetics reader, BIO-TEK Instruments 社製、EL-340型) で測定して、蓄積されたNO₂量を算出した。

【0090】また、標本の血管片を、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、バイオラッドDCプロテインアッセイキット (Bio-Rad DC protein assay kit, Bio-Rad Laboratories社製) で発色させ、スペクトロフォトメーター (Spectrophotometer, HITACHI社製、U-3000型) で測定して、蛋白量を算出した。そして、之等の値より、蛋白1mg当たりのNO₂生成量を求めた。

【0091】一方、供試化合物の代わりにジメチルスルホキシドを加えた対照群、及びLPSも加えないコントロール群について、同一試験を繰り返した。

【0092】以上のようにして求められた各群における蛋白1mg当たりのNO₂生成量より、iNOS誘導阻害率を下式に従い求めた。

【0093】阻害率 (%) = { 1 - [(本発明群値) - (コントロール群値)] / [(対照群値) - (コントロール群値)] } × 100

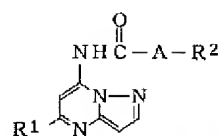
得られた結果を第6表に示す。

【0094】第6表より、本発明有効成分化合物は、LPSによるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

【0095】

【表1】

第 1 表



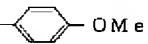

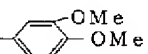
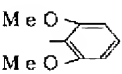
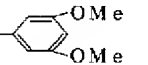
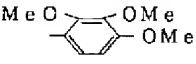
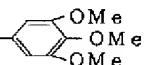
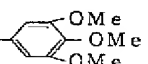

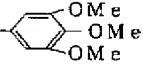
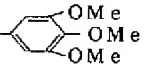
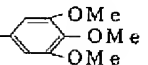
Me : メチル基、Et : エチル基、nPr : n-プロピル基、
nBu : n-ブチル基、nPe : n-ペンチル基、Ph : フェニル基

実施 例No.	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
1	nBu		単 結 合	127~129 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
2	nBu	Ph	単 結 合	83~85 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
3	nBu		単 結 合	102~104 (n-ヘキサン)
4	nBu		単 結 合	94~95 (n-ヘキサン)
5	nBu		単 結 合	83~84 (n-ヘキサン)
6	nBu		単 結 合	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.97(3H, t, J=7.3), 1.37(9H, s), 1.4-1.5(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.8), 6.57(1H, d, J=2.3), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.77(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.7), 8.03(1H, d, J=2.3), 10.0(1H, brs)
7	nBu		単 結 合	82~84 (n-ヘキサン)
8	nBu		単 結 合	49~51 (n-ヘキサン)

【0096】

【表2】

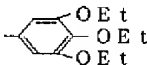
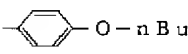


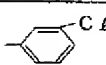
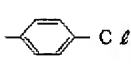
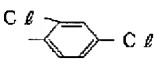
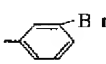
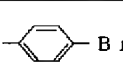
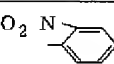
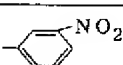
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
9	nBu		単 結 合	108~109 (n-ヘキサン)
10	nBu		単 結 合	129~132 (n-ヘキサン)
11	nBu		単 結 合	143~144 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
12	nBu		単 結 合	101~103 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
13	nBu		単 結 合	92~94 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
14	nBu		単 結 合	115~117 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
15	Et		単 結 合	141~143 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
16	nPr		単 結 合	119~121 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
17			単 結 合	198~201 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
18	nPe		単 結 合	116~118 (n-ヘキサン)
19	Ph		単 結 合	185~187 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0097】

【表3】

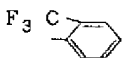
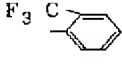
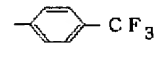
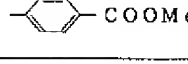
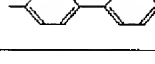
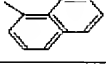
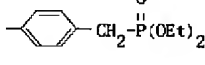

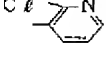
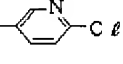

第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
20	nBu		単 結 合	100~102 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
21	nBu		単 結 合	87~90 (n-ヘキサン)
22	nBu		単 結 合	99~100 (n-ヘキサン)
23	nBu		単 結 合	107~109 (ジエチルエーテル)
24	nBu		単 結 合	81~82 (n-ヘキサン)
25	nBu		単 結 合	92~94 (ジエチルエーテル)
26	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
27	nBu		単 結 合	93~95 (n-ヘキサン)
28	nBu		単 結 合	97~99 (n-ヘキサン)
29	nBu		単 結 合	133~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
30	nBu		単 結 合	143~145 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0098】

【表4】

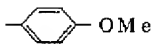

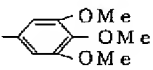
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
31	Et		単 結 合	125~127 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
32	nBu		単 結 合	84~87 (n-ヘキサン)
33	nBu		単 結 合	95~97 (n-ヘキサン)
34	nBu		単 結 合	122~123 (n-ヘキサン)
35	nBu		単 結 合	139~141 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
36	nBu		単 結 合	119~121 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
37	nBu		単 結 合	57~60 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
38	nBu		単 結 合	82~84 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
39	nBu		単 結 合	103~105 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
40	nBu		単 結 合	92~93 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
41	nBu	Ph		80~82 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0099】

【表5】

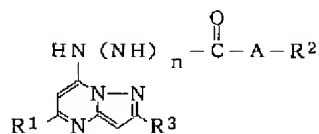
第 1 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
42	nBu		-CH ₂ -	73~75 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
43	nBu	Ph	-C ₂ H ₄ -	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.95(3H,t,J=7.3), 1.3-1.5 (2H,m), 1.7-1.8(2H,m), 2.80 (2H,t,J=7.8), 2.88(2H,t,J=7.5), 3.09(2H,t,J=7.5), 6.53 (1H,d,J=2.2), 7.2-7.3(5H,m), 7.60(1H,s), 7.95(1H,d,J=2.2), 9.23(1H,brs)
44	nBu	PhO-	-CH ₂ -	108~109 (n-ヘキサン)
45	nBu		-CH ₂ -	140~142 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
46	nBu		-CH=CH-	134~137 (酢酸エチル-n-ヘキサン)











【0100】

【表6】

第 2 表



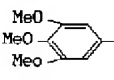

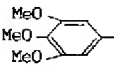

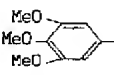

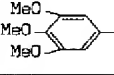

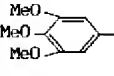

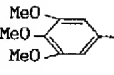

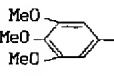

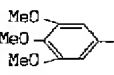

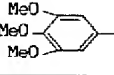

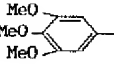

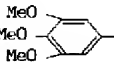
Me:メチル基、Et:エチル基、nPr:n-プロピル基、
 nBu:n-ブチル基、tBu:t-ブチル基、nPe:n-ペンチル基、
 Ph:フェニル基、Ac:アセチル基

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
47	nBu		H	単 結 合	0	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.95(3H,t,J=7.4), 1.2-2.1 (14H,m), 2.4-2.6(1H,m), 2.81 (2H,t,J=7.8), 6.54(1H,d,J=2.2), 7.62(1H,s), 8.00(1H,d, J=2.2), 9.29(1H,bcs)
48	nBu		H	単 結 合	0	141~142 (エタノール-n-ヘキサン)
49			H	単 結 合	0	209~211 (塩化メチレン-酢酸エチル)
50			H	単 結 合	0	206~208 (塩化メチレン-酢酸エチル)
51	nBu		H	単 結 合	0	136~137 (エタノール-n-ヘキサン)
52	Me		H	単 結 合	0	173~175 (エタノール-n-ヘキサン)
53	nBu		Me	単 結 合	0	127~129 (エタノール-n-ヘキサン)
54	CH ₂ =CH-C ₂ H ₄ -		H	単 結 合	0	104~106 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0101】

【表7】


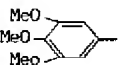
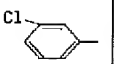
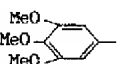
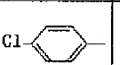
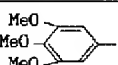

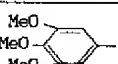

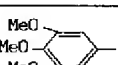

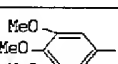

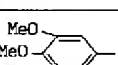

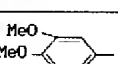
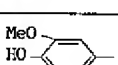
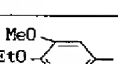
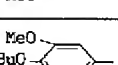
第 2 表 (続 き)

実施 例No.	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
55	Et-O-CH ₂ -		H	単 結 合	0	138~140 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
56			H	単 結 合	0	163~165 (クロロホルム-酢酸エチル)
57			H	単 結 合	0	166~168 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
58			H	単 結 合	0	193~195 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
59			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
60			H	単 結 合	0	203~205 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
61			H	単 結 合	0	175~177 (塩化メチレン-酢酸エチル)
62			H	単 結 合	0	192~194 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
63			H	単 結 合	0	181~183 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
64			H	単 結 合	0	224~226 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
65			H	単 結 合	0	214~216 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)

【0102】

【表8】

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
66			H	単 結 合	0	190~192 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
67			H	単 結 合	0	222~224 (クロロホルム-酢酸エチル)
68			H	単 結 合	0	193~195 (クロロホルム-酢酸エチル)
69			H	単 結 合	0	189~191 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
70			H	単 結 合	0	174~176 (塩化メチレン-酢酸エチル)
71			H	単 結 合	0	191~193 (塩化メチレン-ジエチルエーテル)
72			H	単 結 合	0	198~200 (塩化メチレン-酢酸エチル)
73			H	単 結 合	0	157~159 (酢酸エチル)
74	n B u		H	単 結 合	0	159~161 (エタノール-n-ヘキサン)
75	n B u		H	単 結 合	0	79~81 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
76	n B u		H	単 結 合	0	98~100 (n-ヘキサン)

【0103】

【表9】

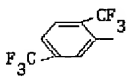
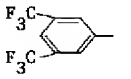

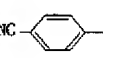


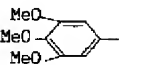

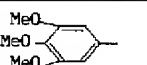
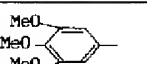

第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
77	nBu		H	単 結 合	0	82~85 (エタノール-n-ヘキサン)
78	nBu		H	単 結 合	0	158~160 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
79	nBu		H	単 結 合	0	182~184 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
80	nBu		H	単 結 合	0	132~135 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
81	nBu		H	単 結 合	0	111~113 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
82	Me		H	単 結 合	0	154~155 (エタノール-n-ヘキサン)
83	nPr		H	単 結 合	0	139~141 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
84			H	単 結 合	0	102~104 (n-ヘキサン)
85	nPe		H	単 結 合	0	93~95 (n-ヘキサン)
86	Ph		H	単 結 合	0	143~145 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
87	nBu		H	単 結 合	0	46~48 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0104】

【表10】


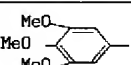
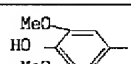
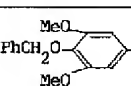
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
88	n Bu		H	単 結 合	0	108~110 (n-ヘキサン)
89	n Bu		H	単 結 合	0	92.5~94.5 (n-ヘキサン)
90	n Bu		H	単 結 合	0	106~108 (n-ヘキサン)
91	n Bu		H	単 結 合	0	123~125 (エタノール-n-ヘキサン)
92	n Bu		H	単 結 合	0	123~125 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)
93	n Bu		H	単 結 合	0	139~140 (エタノール-n-ヘキサン)
94	n Bu		H	CH ₂	0	121~123 (酢酸エチル-n-ヘキサン)
95	n Bu		H	-CH=CH-	0	194~196 (エタノール-n-ヘキサン)
96	n Bu		H	単 結 合	1	222 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
97	Ph		H	単 結 合	1	250 (分解) (メタノール-n-ヘキサン)
98	n Bu		H	単 結 合	1	247 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)

【0105】

【表11】

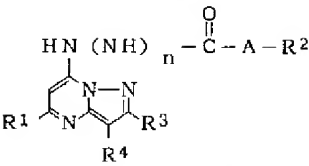
第 2 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
99	Ph		H	単 結 合	1	263 (分解) (エタノール-n-ヘキサン)
100	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	128~130 (塩化メチレン-n-ヘキサン)
101	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	153~155 (エタノール-n-ヘキサン)
102	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-$		H	単 結 合	0	127~129 (酢酸エチル-n-ヘキサン)

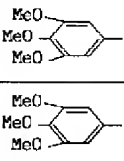
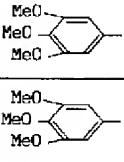
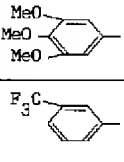
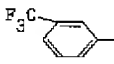
【0106】

【表12】

第 3 表



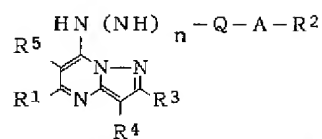
Me : メチル基、nBu : n-ブチル基、

実施 例No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
103	nBu		Me	Cl	単結合	0	106~108 (エタノール-n-ヘキサン)
104	nBu		H	Cl	単結合	0	142~143 (エタノール-n-ヘキサン)
105	nBu		H	Br	単結合	0	146~148 (エタノール-n-ヘキサン)
106	nBu		H	Cl	単結合	0	133~135 (ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

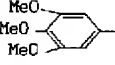
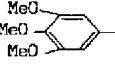
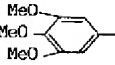
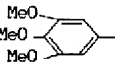
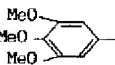
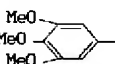
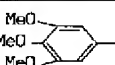

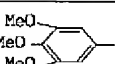
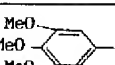
【0107】

【表13】

第 4 表



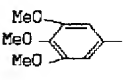
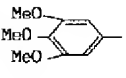
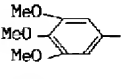
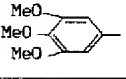
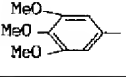
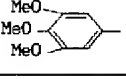

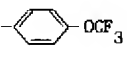
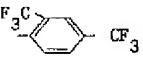


Me: メチル基、Et: エチル基、nBu: n-ブチル基、Ph: フェニル基

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
107	H	H		H	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	185~187 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
108	nBu	H		Me	$\text{O} \parallel \text{COEt}$	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	138~140 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
109	nBu	H		nBu	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	95~97 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
110	nBu	H		nBu	Me	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	96~98 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
111	nBu	H		Ph	H	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	190~192 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
112	nBu	H		Ph	PhCH_2-	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	149~151 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
113	nBu	H		Ph		$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	111~113 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
114	nBu	H		H	nBu	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	81~83 (n-ヘキサン)
115	nBu	H		H	Ph	$\text{O} \parallel \text{C}$	単結合	0	139~141 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0108】

【表14】

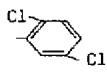
第 4 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
116	nBu	Me		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	145~147 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
117	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$			H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	102~104 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
118	$\text{Me}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	115~117 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
119	$\text{Et}-\text{S}-\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	80~82 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
120	$\text{MeS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	113~115 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
121	$\text{PhS}-$	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	179~181 (塩化メチレン- ジエチルエーテル)
122	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	98~100 (ジエチルエーテル)
123	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	73~75 (n-ヘキサン)
124	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	129~131 (n-ヘキサン)
125	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	91~93 (ジエチルエーテル n-ヘキサン)
126	nBu	H		H	H	$\begin{smallmatrix} O \\ \\ C \end{smallmatrix}$	単結合	0	91~93 (n-ヘキサン)

【0109】

【表15】

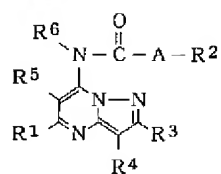
第 4 表 (続 き)

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	Q	A	n	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO ₂	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
128	nBu	H		H	H	SO ₂	単結合	0	300°C以上 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0110】

【表16】

第 5 表



Me:メチル基、nBu:n-ブチル基

実施 例No	R ¹	R ⁵	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	A	融 点 (°C) (再結晶溶媒)
129	nBu	H		H	H	Me	単 結 合	93~95 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH ₂ -	単 結 合	¹ H-NMR(CDCl ₃) 0.76(3H,t,J=7.2), 0.9-1.1(2H,m),1.3- 1.4(2H,m),2.51(2H, t,J=7.4),3.47(6H, s),3.74(3H,s), 5.33(2H,brs),5.83 (1H,s),5.60(2H,s), 6.68(1H,d,J=2.0), 7.1-7.3(5H,m), 8.24(1H,d,J=2.0)
131	nBu	H		H	H		単 結 合	127~129 (酢酸エチル- n-ヘキサン)
132	nBu	H		H	H		単 結 合	119~121 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)
133	Me	H		H	H		単 結 合	180~182 (塩化メチレン- n-ヘキサン)
134	nBu	H		H	H		単 結 合	111~113 (ジエチルエーテル- n-ヘキサン)

【0111】

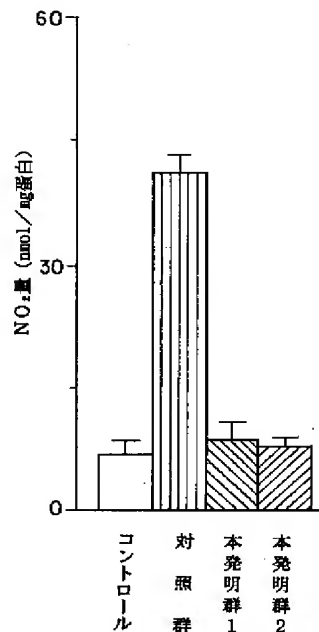
【表17】

第 6 表

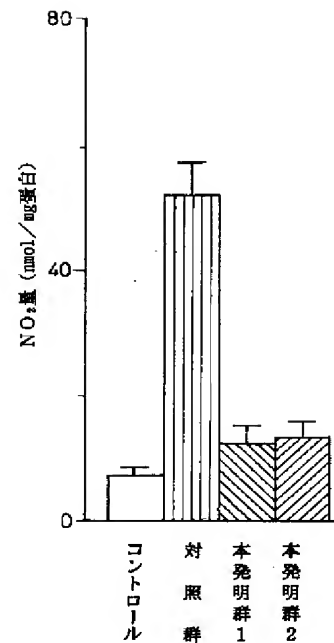
供試化合物(実施例番号)	阻害率 (%)
7	74.6
15	66.9
16	44.7
18	58.0
19	83.0
23	43.1
26	62.3
52	64.7
53*	48.9
55	44.5
75	66.7
100	44.9
111**	32.2
115	57.2

* ; 化合物濃度 = 10 μ M、** ; 化合物濃度 = 3 μ M、

【図1】



【図2】



【図面の簡単な説明】

【図1】薬理試験例2に従い求められた本発明有効成分化合物のLPSによるiNOS誘導の阻害効果を示すグラフである。

【図2】薬理試験例2に従い求められた本発明有効成分化合物のIL-1 β によるiNOS誘導の阻害効果を示すグラフである。

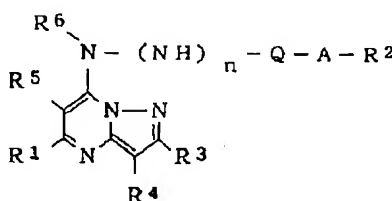
(57) Abstract

Object

To put forward a nitric oxide synthase inhibitor.

Method of Solution

A nitric oxide synthase inhibitor comprising pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula as an effective ingredient.



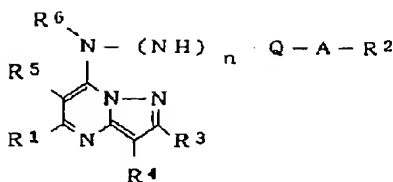
[wherein, R¹ denotes a hydrogen atom, substituted or unsubstituted lower alkyl group, cycloalkyl group and the like, R² denotes a naphthyl group, cycloalkyl group, furyl group, thienyl group and the like, R³ denotes a hydrogen atom, phenyl group or lower alkyl group, R⁴ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, phenyl lower alkyl group and the like, R⁵ denotes a hydrogen atom or a lower alkyl group, R⁶ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or substituted benzoyl group, R¹ and R⁵ may link together to form a lower alkylene group; Q denotes a carbonyl group or sulfonyl group, A denotes a single bond, lower alkylene group or lower alkenylene group, and n denotes 0 or 1].

Patent Claims

Claim 1

A nitric oxide synthase inhibitor containing an effective dose of an effective component comprising pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by general formula (1)

[wherein, R¹ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group optionally having a thienyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, oxo group or hydroxyl group as a substituent, cycloalkyl group, thienyl group, furyl group, lower alkenyl group or a phenyl group



optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, phenylthio group and halogen atom, R² denotes a naphthyl group, cycloalkyl group, furyl group, thienyl group, pyridyl group optionally substituted by halogen atom, phenoxy group optionally substituted by halogen atom, or phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted-lower alkyl group, halogen substituted-lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and di lower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, R³ denotes a hydrogen atom, phenyl group or lower alkyl group, R⁴ denotes a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, phenyl lower alkyl group or a phenyl group optionally having a phenylthio group as a substituent, R⁵ denotes a hydrogen atom or a lower alkyl group, R⁶ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or a benzoyl group having 1-3 substituent groups selected from lower alkoxy group, halogen substituted-lower alkyl group and halogen atom, and wherein moreover, R¹ and R⁵ may link together to form a lower alkylene group; Q denotes a carbonyl group or sulfonyl group, A denotes a single bond, lower alkylene group or lower alkenylene group, and n denotes 0 or 1]

together with a non-toxic carrier.

Claim 2

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 1, wherein the effective ingredient is the compounds, in general formula in accordance with Claim 1, wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen atoms, Q is carbonyl group, A is single bond and n is 0.

Claim 3

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 2, wherein the effective ingredient is the compounds, in general formula in accordance with Claim 1, wherein R¹ is phenyl group

or lower alkoxy group optionally having hydroxyl group or lower alkoxy group as substituent, R² is phenyl group having 1-3 groups selected from lower alkoxy group, halogen substituted lower alkyl group and halogen atom as substituent, R⁴ is a hydrogen atom or phenyl group.

Claim 4

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 2, wherein the effective ingredient is the compounds, in general formula in accordance with Claim 1, wherein R¹ is phenyl group, methyl group, ethyl group, n-butyl group or n-pentyl group, and R² is 4-ethoxy-3,5-dimethoxy phenyl group, 3,4,5-trimethoxy phenyl group, 2-methoxyphenyl group, 2,4-dichlorophenyl group, or 2-trifluoromethyl phenyl group.

Claim 5

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 4, wherein the effective ingredient is selected from 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-phenyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and 5-n-butyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

Claim 6

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with Claim 5, wherein the effective ingredient is 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine.

Claim 7

A nitric oxide synthase inhibitor in accordance with any of Claims 1-6 which inhibits inducible-type nitric oxide synthase selectively.

Claim 8

Prevention and treatment agent of septicaemia characterised by containing effective dose of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives in accordance with Claim 1 together with a non-toxic carrier.

Claim 9

The endotoxin shock improvement agent characterised by containing effective dose of the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives in accordance with Claim 1 together with a non-toxic carrier.

Detailed Description of the Invention

(0001)

Technical Sphere of the Invention

This invention relates to a novel NO (nitric oxide) synthase inhibitor, more particularly, a drug which inhibits the induction of inducible-type NO synthase.

(0002)

Technology of the Prior Art

In the first half of 1980's, it was discovered for the first time during the study of nitroxide in vivo that NO (nitric oxide) was produced in vivo. Since this discovery, NO attracted attention of many researchers, and it was reported in 1987 that the NO was the main body of vascular endothelium derived relaxing factor. Moreover, presently, physiological function of NO and relation to pathology have been made clear in many fields such as cardiovascular, immunity, nervous system.

(0003)

For example, the NO constantly produced in-vivo has been elucidated to play an important role in maintenance of homeostasis of cardiovascular dynamics. Moreover, on the other hand, in septicemia, large quantity of NO is produced from the cytokine activated by endotoxin and this is said to cause endotoxic shock state such as endothelial cell disorder, myocardium contractive force lowering or the like.

(0004)

NO is produced from the L-arginine by NO synthase (NOS). Moreover, as the enzyme thereof, by broad classification, there are inducible NOS (iNOS) which is concerned with NO production in pathology and constitutive NOS (cNOS) which is always expressed.

(0005)

As described above, because NO participates in various kinds of diseases such as septicemia or the like, research has been carried out into the elucidation of the mechanism thereof and

eventually NOS inhibitor for the purpose of application as therapeutic drug of these diseases. As representative example thereof, arginine analogue such as N-omega-nitro-L-arginine and the like may be proposed.

(0006)

However, most of the NOS inhibitors familiar to the prior art including the aforesaid representative example inhibit cNOS in addition iNOS, and as a result of the use of these as therapeutic agents, even the control of homeostatic cardiovascular dynamics is inhibited, and side effects such as elevation of blood pressure, organ blood flow decrease or the like cannot be avoided. Furthermore, during the use of these, problems such as effects on central nervous system, impotency and the like are also concerned.

(0007)

As above, the NOS inhibitors familiar to the prior art cannot be evaluated as pharmaceutical, and offering of the new substance which can selectively hinder iNOS instead of these is requested in this field.

(0008)

Problems to be Overcome by this Invention

Accordingly, the object of this invention is to put forward nitric oxide synthase inhibitor using substance which could selectively hinder iNOS only desired in this field.

(0009)

Study group of these inventors have been performed research and analysis of the synthesis of various kinds of compound and their pharmacologic actions, with the object of development of drug preparation effective ingredient compound, and in that process, succeeded precedently in synthesis of series of pyrazolopyrimidine derivative having strong analgesia action, and invention concerned with compound such as these or the like was applied (WO95 /35298).

(0010)

In subsequent investigations, these inventors, have made a new discovery, that the fact of aforesaid series of compounds have iNOS induction inhibitory action, separate from their analgesic action and moreover unrelated to that action, and in addition, markedly reduced side

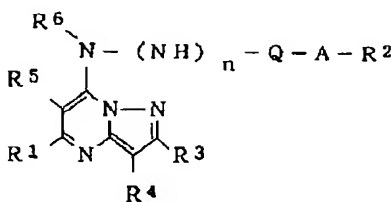
effects. This invention was completed based on this discovery here.

(0011)

Means to Overcome these Problems

In other words, in accordance with this invention, nitric oxide synthase inhibitor is put forward, wherein the effective ingredient comprises the pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives which represented by following general formula (1).

(0012)



(0013)

In the aforesaid general formula (1), R¹ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group optionally having a thienyl group, lower alkoxy group, lower alkylthio group, oxo group or hydroxyl group as a substituent, cycloalkyl group, thienyl group, furyl group, lower alkenyl group or a phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, phenylthio group and halogen atom, R² denotes a naphthyl group, cycloalkyl group, furyl group, thienyl group, pyridyl group optionally substituted by halogen atom, phenoxy group optionally substituted by halogen atom, or phenyl group optionally having 1-3 substituent groups selected from lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted-lower alkyl group, halogen substituted-lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and di lower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, R³ denotes a hydrogen atom, phenyl group or lower alkyl group, R⁴ denotes a hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy carbonyl group, phenyl lower alkyl group or a phenyl group optionally having a phenylthio group as a substituent, R⁵ denotes a hydrogen atom or a lower alkyl group, R⁶ denotes a hydrogen atom, lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or a benzoyl group having 1-3 substituent groups

selected from lower alkoxy group, halogen substituted-lower alkyl group and halogen atom, and wherein moreover, R¹ and R⁵ may link together to form a lower alkylene group; Q denotes a carbonyl group or sulfonyl group, A denotes a single bond, lower alkylene group or lower alkenylene group, and n denotes 0 or 1.

(0014)

The derivatives represented by the aforesaid general formula (1) have a nitric oxide synthase inhibit action, in particular, the action to inhibit inducible-type nitric oxide synthase (iNOS) selectively. Accordingly, it is characterised by the point that it is almost free from side effects such as pressure increase, reduction of blood flow of organs, bad influence to central nervous system and the like.

(0015)

As each group in general formula (1) denoting effective ingredient of nitric oxide synthase inhibitor of this invention, for example, each of the following groups can be given as examples. Namely, as lower alkyl group, straight chain or branched chain state lower alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl group and the like can be given as examples.

(0016)

As cycloalkyl group, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl group and the like can be given as examples.

(0017)

As lower alkoxy group, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy groups and the like can be given as examples.

(0018)

As lower alkyl thio group, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentyl thio, hexyl thio group and the like can be given as examples.

(0019)

Fluorine, chlorine, bromine and iodine atom are included in halogen atom.

(0020)

As halogen substituted lower alkyl group, trifluoromethyl, pentafluoro ethyl, heptafluoro propyl, nonafluoro butyl, undeca fluoro pentyl, trideca fluoro hexyl group and the like can be given as examples.

(0021)

As halogen substituted lower alkoxy group, trifluoromethoxy, pentafluoro ethoxy, heptafluoropropoxy, nonafluoro butoxy, undeca fluoro pentyloxy, trideca fluoro hexyloxy group can be given as examples.

(0022)

As lower alkoxycarbonyl group, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, isopropoxy carbonyl, butoxycarbonyl, pentyloxy carbonyl, hexyloxy carbonyl group can be given as examples.

(0023)

As dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, dimethoxyphosphoryl methyl, diethoxy phosphoryl methyl, dipropoxy phosphoryl methyl, diisopropoxy phosphoryl methyl, dibutoxy phosphoryl methyl, dipentyloxy phosphoryl methyl, dihexyl oxy phosphoryl methyl, 2-(dimethoxyphosphoryl) ethyl, 2-(diethoxy phosphoryl) ethyl, 3-(diethoxy phosphoryl) propyl group and the like can be given as examples.

(0024)

As naphthyl group, 1-naphthyl, 2-naphthyl group are included.

(0025)

As lower alkylene group, methylene, ethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene group and the like can be given as examples.

(0026)

As lower alkenylene group, vinylene, propenylene group and the like can be given as examples.

(0027)

As pyridyl group optionally substituted by halogen atom, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 6-chloro-2-pyridyl, 5-chloro-2-pyridyl, 4-chloro-2-pyridyl, 3-chloro-2-pyridyl, 6-chloro-3-pyridyl, 5-chloro-3-pyridyl, 4-chloro-3-pyridyl, 2-chloro-3-pyridyl, 2-chloro-4-pyridyl, 3-chloro-4-pyridyl, 6-fluoro-3-pyridyl, 6-bromo-3-pyridyl, 6-iodo-3-pyridyl group and the like can be given as examples.

(0028)

As phenoxy group optionally substituted by halogen atom, phenoxy, 2-chlorophenoxy, 3-chlorophenoxy, 4-chlorophenoxy, 4-fluoro phenoxy, 4-bromo phenoxy, 4-iodo phenoxy group and the like can be given as examples.

(0029)

In thienyl group, 2-thienyl and 3-thienyl group are included, and also 2-furyl and 3-furyl group are included in furyl group.

(0030)

As lower alkenyl group, vinyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl group and the like can be given as examples.

(0031)

As phenyl lower alkyl group, benzyl, 1-phenylethyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenyl pentyl, 6-phenylhexyl group and the like can be given as examples.

(0032)

As phenyl lower alkoxy group, benzyloxy, 2-phenyl ethoxy, 3-phenyl propoxy, 4-phenyl butoxy, 5-phenyl pentyloxy, 6-phenylhexyl oxy group and the like can be given as examples.

(0033)

As lower alkanoyloxy group, acetoxy, propionyloxy, butyryl oxy, valeryl oxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, heptanoyloxy group and the like can be given as examples.

(0034)

As lower alkyl group optionally having thienyl group, lower alkoxy group, lower alkyl thio group, oxo group or hydroxyl group as substituent, in addition to the aforesaid unsubstituted lower alkyl group, 2-thienylmethyl, 3-thienylmethyl, 1-(2-thienyl) ethyl, 1-(3-thienyl) ethyl, 2-(2-thienyl) ethyl, 2-(3-thienyl) ethyl, 3-(2-thienyl) propyl, 4-(2-thienyl) butyl, 5-(2-thienyl) pentyl, 6-(2-thienyl) hexyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, butoxymethyl, pentyloxy methyl, hexyloxy methyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxy propyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxy pentyl, 6-methoxy hexyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxy pentyl, 5-hydroxyhexyl, methylthiomethyl, ethylthio methyl, propylthio methyl, butylthio methyl, pentyl thiomethyl, hexyl thiomethyl, 2-methylthio ethyl, 3-methylthio propyl, 4-methylthio butyl, 5-methylthio pentyl, 6-methylthio hexyl, formyl, formylmethyl, acetyl, 2-formyl ethyl, 2-oxopropyl, propionyl, 3-formyl propyl, 3-oxobutyl, 2-oxobutyl, butyryl, 4-formyl butyl, 4-oxo pentyl, 3-oxo pentyl, 2-oxo pentyl, valeryl, 5-formyl pentyl, 5-oxohexyl, 4-oxohexyl, 3-oxohexyl, 2-oxohexyl, hexanoyl group and the like can be given as examples.

(0035)

As phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, phenylthio group and halogen atom as substituent, phenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 4-propyl phenyl, 4-butylphenyl, 4-t-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 4-hexyl phenyl, 2,3-dimethyl phenyl, 2,4-dimethyl phenyl, 2,5-dimethyl phenyl, 2,6-dimethyl phenyl, 3,4-dimethyl phenyl, 3,5-dimethyl phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromo phenyl, 4-iodophenyl, 4-fluorophenyl, 4-(phenylthio) phenyl, 3-(phenylthio) phenyl,

2-(phenylthio) phenyl group and the like can be given as examples.

(0036)

As phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, nitro group, halogen substituted lower alkyl group, halogen substituted lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, hydroxyl group, phenyl lower alkoxy group, amino group, cyano group, lower alkanoyloxy group, phenyl group and dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group as substituent, each of the following group can be given as examples.

(0037)

Namely phenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 4-propyl phenyl, 4-butylphenyl, 4-t-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 4-hexyl phenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2,3,4-trimethoxyphenyl, 2,3,5-trimethoxyphenyl, 2,3,6-trimethoxyphenyl, 2,4,5-trimethoxyphenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3,4,5-tri ethoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromo phenyl, 3-bromo phenyl, 4-bromo phenyl, 4-iodophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-pentafluoro ethylphenyl, 4-heptafluoro propyl phenyl, 4-nonafluoro butylphenyl, 4-undeca fluoro pentylphenyl, 4-trideca fluoro hexyl phenyl, 2-carbomethoxyphenyl, 3-carbomethoxyphenyl, 4-carbomethoxyphenyl, 4-ethoxycarbonyl phenyl, 4-propoxy carbonyl phenyl, 4-butoxycarbonyl phenyl, 4-pentyloxy carbonyl phenyl, 4-hexyloxy carbonyl phenyl, 2-biphenyl, 3-biphenyl, 4-biphenyl, 2-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 3-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(dimethoxyphosphoryl methyl) phenyl, 4-(diisopropoxy phosphoryl methyl) phenyl, 3,5-dimethoxy-4-ethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-propoxy phenyl, 4-butoxy-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-pentyloxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-hexyloxyphenyl, 2,3-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,4-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,5-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,6-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,4-bis (trifluoromethyl) phenyl,

3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl, 3,5-diethoxy-4-hydroxyphenyl, 3,5-dipropoxy-4-hydroxyphenyl, 4-benzyloxy-3,5-dimethoxyphenyl, 4-benzyloxy-3,5-diethoxy phenyl, 3,5-dimethoxy-4-(2-phenyl ethoxy) phenyl, 4-acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-propionyloxy phenyl, 2-chloro-3,5-dimethoxyphenyl, 4-chloro-3,5-dimethoxyphenyl, 4-bromo-3,5-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxy-4-iodophenyl, 3,5-dichloro-4-methoxyphenyl, 3,5-dichloro-4-ethoxyphenyl, 2-aminophenyl, 3-aminophenyl, 4-aminophenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl, 4-pentafluoro ethoxyphenyl, 4-heptafluoropropoxy phenyl, 4-nonafluoro butoxy phenyl, 4-undeca fluoro pentyloxyphenyl, 4-trideca fluoro hexyloxyphenyl, 3,5-bis (trifluoromethoxy) phenyl, 3,4,5-tris (trifluoromethoxy) phenyl group and the like can be given as examples.

(0038)

As phenyl group optionally having phenylthio group as substituent, phenyl, 4-(phenylthio) phenyl, 3-(phenylthio) phenyl, 2-(phenylthio) phenyl group and the like can be given as examples.

(0039)

As benzoyl group containing 1-3 groups selected from the lower alkoxy group, halogen substituted lower alkyl group and halogen atom as substituent, 2-chlorobenzoyl, 3-chlorobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, 2-fluorobenzoyl, 2-bromobenzoyl, 2-iodobenzoyl, 2,4-dichlorobenzoyl, 3,4-dichlorobenzoyl, 2,5-dichlorobenzoyl, 2,6-dichlorobenzoyl, 2-trifluoromethyl benzoyl, 3-trifluoromethyl benzoyl, 4-trifluoromethyl benzoyl, 3, 5-bis (trifluoromethyl) benzoyl, 3, 4, 5-tris (trifluoromethyl) benzoyl, 2-methoxybenzoyl, 3-methoxybenzoyl, 4-methoxybenzoyl, 2,3-dimethoxybenzoyl, 2,4-dimethoxybenzoyl, 3,5-dimethoxybenzoyl, 3, 4, 5-trimethoxy benzoyl, 2-ethoxy benzoyl, 2-propoxy benzoyl, 2-butoxy benzoyl, 2-pentyloxy benzoyl, 2-hexyloxy benzoyl group and the like can be given as examples.

(0040)

The pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives represented by aforesaid general formula (1) are useful for prevention and therapy of septicaemia, endotoxin shock, chronic rheumatoid

arthritis and the like as a nitric oxide synthase, in particular for a drug inhibiting the inducible type nitric oxide synthase (iNOS), and it has an advantage that it is almost free from the side effect which is seen in the prior art nitric oxide synthase.

(0041)

Compounds wherein R⁵ and R⁶ are hydrogen atoms, Q is carbonyl group, A is single bond, and n is 0 can be given as examples of the preferred pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as the aforesaid nitric oxide synthase inhibitor. Among the said compounds, particularly compounds wherein R¹ is phenyl group or lower alkyl group optionally-containing hydroxyl group or lower alkoxy group as substituent, R² is phenyl having, as substituent, 1-3 groups selected from lower alkoxy group, halogen substituted lower alkyl group and halogen atom and R⁴ is hydrogen atom or phenyl group, and more embodiment, compound wherein R¹ is phenyl group, methyl group, ethyl group, n-butyl group or n-pentyl group and R² is 4-ethoxy-3,5-dimethoxyphenyl group, 3, 4, 5-trimethoxyphenyl group, 2-methoxyphenyl group, 2,4-dichlorophenyl group or 2-trifluoromethylphenyl group is particularly preferred.

(0042)

As embodiment of such preferred pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives, for example 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, 5-phenyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine and 5-n-butyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine can be given as examples, and among these, 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine is the most ideal.

(0043)

Effective ingredient compound represented by general formula (1) of this invention can be produced using various processes, and, as embodiment thereof, for example, process in accordance with the aforesaid WO95 /35298 bulletin can be given as example.

(0044)

Typically, this method can be carried out in a process wherein 7-hydroxy pyrazolo[1,5-a]pyrimidine species are obtained by condensation reaction of 3-aminopyrazole yl and suitable carboxylate ester, then this is halogenated to make 7-halopyrazolo[1,5-a]pyrimidine species,

and this is further treated with ammonia water or hydrazine, to convert into 7-amino compound, and by reacting this with an acid halide.

(0045)

As the embodiment example of effective ingredient compound of this invention obtained such processes, each compound shown as Examples No. 1-134 in accordance with later described Tables 1-5 for example can be given as example.

(0046)

Each compound represented by general formula (1) can be made into the acid addition salt which is pharmacologically permitted, and such salts or the like is also included as effective ingredient compound of nitric oxide synthase inhibitor of this invention. As the acid which can form the aforesaid acid addition salt, inorganic acid such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid or the like, organic acid such as oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid or the like can be given as examples, and formation reaction of this acid addition salt can follow normal method.

(0047)

Moreover, in accordance with normal methods, otherwise the ones wherein, in compounds represented by aforesaid general formula (1), R^6 is hydrogen atom, can be made into alkali metal salt, for example sodium salt, potassium salt and the like, alkaline earth metal salt, for example calcium salt, magnesium salt and the like, and other salt such as cuprate or the like, are also included as effective ingredient compound of nitric oxide synthase inhibitor of this invention.

(0048)

Moreover, among compounds represented by general formula (1), some of the compounds wherein R^1 is lower alkenyl group, and compounds wherein A is alkenylene group can take cis, trans isomer structure, the nitric oxide synthase inhibitor of this invention can include any such isomers as an active ingredient.

(0049)

Moreover, for some of the compounds represented by general formula (1), the optical isomer with carbon atom as asymmetric center is present, and nitric oxide synthase inhibitor of this invention can contain as an active ingredient any such optically active substance and racemate.

(0050)

The nitric oxide synthase inhibitor of this invention is made into a general drug preparation composition using the compound represented by general formula (1) together with the suitable non-toxic carrier, and used.

(0051)

As the aforesaid carrier used for drug preparation of this invention, corresponding to conditions of use of preparation, usually used diluent or excipient such as filler, expander, binding agent, humectant, disintegrating agent, surface active agent, lubricant can be given as example and these are suitably selected and used corresponding to administration unit form of preparation to be obtained.

(0052)

As administration unit form of the aforesaid drug preparation, various forms can be selected corresponding to therapy objective, and, as representative examples thereof, tablet, pill, powder, liquid agent, suspension, emulsion, granule, encapsulated formulation, suppository, injection (liquid agent, suspension or the like), ointment and the like may be proposed.

(0053)

When forming into tablet, as the aforesaid preparation carrier, for example excipient such as lactose, refined sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silica, potassium phosphate and the like, binding agent such as water, ethanol, propanol, single syrup, glucose liquid, starch liquid, gelatin solution, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like, disintegrating agent such as carboxymethylcellulose sodium, carboxymethylcellulose calcium, low degree of substitution hydroxypropylcellulose, dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium bicarbonate, calcium carbonate and the like, surfactant

such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride and the like, inhibitor of disintegration such as refined sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oil or the like, adsorption enhancer such as quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate and the like, moisture retaining agent such as glycerol, starch and the like, adsorbent such as starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silica or the like, lubricant such as purified talc, stearate, boric acid powder, polyethyleneglycol and the like can be used. Further the tablet can be made into the tablet coated with ordinary agent coating in accordance with requirements, for example sugar coated tablet, gelatin encapsulation tablet, enteric coated tablet, film coating tablet or double tablet, multilayer tablet.

(0054)

When formed into the form of a pill, excipient such as for example carrier such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and the like, binding agent such as powdered gum arabic, tragacanth powder, gelatin, ethanol and the like, disintegrating agent such as laminaran, agar and the like can be used as preparation carrier.

(0055)

When formed into a form of suppository, as preparation carrier, for example polyethyleneglycol, cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin, semi-synthetic glyceride and the like can be used.

(0056)

Encapsulated formulation is usually prepared according to normal method, by mixing effective ingredient compound of this invention with the various preparation carrier exemplified above and packing into hard gelatin capsule, soft capsule and the like.

(0057)

When prepared as injection agent such as liquid agent, emulsion, suspension and so on, such materials are sterilized and preferably made isotonic with blood, and when formed into such forms, as a diluent, for example, water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester species as can be used. Moreover, in this case, sufficient sodium chloride, dextrose or glycerol to

form an isotonic solution may be contained in agent of this invention, and moreover ordinary solubilizer, buffer agent, analgesic or the like may be added.

(0058)

Furthermore, in agent of this invention, colorant, preservative, odorant, flavor agent, sweetener and so on and other pharmaceutical can be contained in accordance with requirements.

(0059)

When formed into a form of ointment such as paste, cream, gel and the like, for example white petrolatum, paraffin, glycerol, cellulose derivative, polyethyleneglycol, silicone, bentonite and the like can be used as diluent.

(0060)

The amount of effective ingredient compound represented by general formula (1) to be contained in the agent of this invention is suitably selected from a wide range without restriction in particular, but usually one containing an amount of about 1-70 wt.% approximately in the drug preparation is satisfactory.

(0061)

Administration method of the aforesaid drug preparation is not limited in particular, and it is determined corresponding to various formulations, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like. For example, tablet, pill, liquid agent, suspension, emulsion, granule and encapsulated formulation are administered orally, and injection is used alone or mixed with ordinary adjuvant fluid such as dextrose, amino acid or the like, and administered intravenously, and further it is administered alone intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally in accordance with requirements, and, the suppository is administered rectally.

(0062)

The dose of the aforesaid drug preparation is suitably selected by using the method of use thereof, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like,

but usually the amount of the compounds of this invention which are effective ingredient of about 0.5-20 mg per 1 kg bodyweight per day is satisfactory, and said preparation can be administered by being divided 1-4 times per day.

(0063)

Examples

Hereinafter, in order to describe this invention further in detail, Preparation Examples of nitric oxide synthase inhibitor of this invention is given and thereafter, Pharmacological Test Examples are shown.

(0064)

Preparation Example 1

Preparation of encapsulated formulation.

Using 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as effective ingredient compound, hard gelatin capsules (1000 capsules) containing 250 mg per 1 capsule was prepared by the following formulation.

(0065)

Effective ingredient compound	250 g
Crystalline cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	30 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	17 g
Talc (Pharmacopeia of Japan product)	2 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	1 g

In other words, each component was made into fine powder in accordance with aforesaid formulation, it was sufficiently mixed to form a uniform mixture, thereafter this was packed in gelatin capsule for the oral administration having desired dimension and the target encapsulated formulation was prepared.

(0066)

Preparation Example 2

Preparation of tablet.

Using 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as effective ingredient compound, tablets (2000 tablets) containing 300 mg per tablet was prepared by the following formulation.

(0067)

Effective ingredient compound.	600 g
Lactose (Pharmacopeia of Japan product)	67 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	33 g
Carboxymethylcellulose calcium (Pharmacopeia of Japan product)	25 g
Methyl cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	12 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	3 g

In other words, effective ingredient compound, lactose, corn starch and carboxymethylcellulose calcium were mixed thoroughly according to the aforesaid formulation, and the mixture was granulated using methyl cellulose aqueous solution and was passed through sieve of 24 mesh, and this was mixed with magnesium stearate and was pressed to tablet, and the target tablet was prepared.

(0068)

Preparation Example 3

Preparation of encapsulated formulation

Using 5-n-butyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino) pyrazolo (1,5-a) pyrimidine, as effective ingredient, hard gelatin capsules (2000) containing 200 mg thereof per 1 capsule was prepared with the following formulation.

(0069)

Effective ingredient compound	400 g
Crystalline cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	60 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	34 g
Talc (Pharmacopeia of Japan product)	4 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	2 g

In other words, each component was made into fine powder in accordance with aforesaid

formulation, it was sufficiently mixed to form a uniform mixture, thereafter this was packed in gelatin capsule for the oral administration having desired dimension and the target encapsulated formulation was prepared.

(0070)

Preparation Example 4

Preparation of tablet.

Using 5-n-butyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine as effective ingredient compound, tablets (2000 tablets) containing 300 mg thereof per tablet was prepared by the following formulation.

(0071)

Effective ingredient compound.	600 g
Lactose (Pharmacopeia of Japan product)	67 g
Corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	33 g
Carboxymethylcellulose calcium (Pharmacopeia of Japan product)	25 g
Methyl cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	12 g
Magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	3 g

In other words, effective ingredient compound, lactose, corn starch and carboxymethylcellulose calcium were mixed thoroughly according to the aforesaid formulation, and the mixture was granulated using methyl cellulose aqueous solution and was passed through sieve of 24 mesh, and this was mixed with magnesium stearate and was pressed to tablet, and the target tablet was prepared.

(0072)

Pharmacological Test Example 1

Wistar strain male rat (8 weeks old, 200-250 g) was slaughtered by cervical spine dislocation, and thoracic aorta was extracted promptly, and surrounding connective tissue was peeled off. Next, intravascular cavity was abraded using cotton yarn, thereby eliminating endothelial cells in order to eliminate the effect of cNOS present in vascular endothelial cells, and this was cut into 2 mm length, and ring-form sample was prepared. This sample was suspended in an organ bath filled with 10 ml of Krebs-Henseleit liquid (NaCl 118 mM, KCl 4.7 mM,

CaCl₂ 2.5 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 25 mM and glucose 11 mM) under pressure of 1 g, and O₂/CO₂ (95 %/5 %) mixed gas was aerated continuously.

(0073)

Firstly, about this sample, it was confirmed that after having been contracted blood vessel by adding phenylephrine 3x10⁻⁷M, no relaxation occurred in any of the cases when acetylcholine 10⁻⁵M was added and when L-arginine 10⁻⁵M was added, namely both of cNOS and iNOS were lacked.

(0074)

Next, lipopolysaccharide (LPS) 300 ng/ml was added to the aforesaid sample, and later, L-arginine 10⁻⁵M was added, and relaxation and cyclic GMP (cGMP) concentration of blood vessel were measured (control group).

(0075)

On the other hand, 3x10⁻⁵M of 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (compound of Example 1 in Table 1) was added to organ bath 30 minutes before the addition of LPS, and relaxation of blood vessel and cGMP concentration after the addition of L-arginine were measured in the same way as described above (group of this invention).

(0076)

Moreover, constriction and relaxation of blood vessel were measured by isotonic transducer (TD-111T, made by Nihon Kohden) and it was recorded with a recorder (NIHON DENSI KAGAKU, U-228). Moreover, cGMP concentration was measured with commercial radioimmunoassay kit (Amersham, cGMP[125I] assay system).

(0077)

As a result, in group of this invention, relaxation of blood vessel was inhibited 70 % compared with control group. Moreover, cGMP concentration was inhibited 80 % in group of this invention compared with control group.

(0078)

Therefore it is clear that effective ingredient compound of this invention inhibited the induction of iNOS by LPS.

(0079)

Pharmacological Test Example 2

Wistar strain male rat (8 weeks old, 200-250 g) was slaughtered by cervical spine dislocation, and thoracic aorta was extracted promptly, and surrounding connective tissue was peeled off. Blood vessel was incubated in HEPES•Hanks' solution (CaCl₂•H₂O 185.5 mg/l, KCl 400.0 mg/l, KH₂PO₄ 60.0 mg/l, MgSO₄ 97.7 mg/l, NaCl 8000.0 mg/l, NaHCO₃ 350.0 mg/l, Na₂HPO₄ 47.5 mg/l, glucose 1000 mg/l) containing collagenase 238 U/ml, esterase 22.5 U/ml and bovine serum albumin 0.2 % at 37°C for 45 minutes.

(0080)

Next, endothelial cell and adventitia were peeled from this blood vessel in HEPES•Hanks' solution, and only tunica media smooth muscle was withdrawn, cut finely, incubated at 37°C in HEPES•Hanks' solution containing collagenase, esterase and bovine serum albumin which was the same as aforesaid solution for 70 minutes, and caused to enzymatic digestion. This was suspended in Dulbecco modified process Eagle culture medium (MgSO₄•7H₂O 200.0 mg/l, NaCl 6400 mg/l, NaHCO₃ 3700.0 mg/l, NaH₂PO₄ 125.5 mg/l, Fe(NO₃)₃•9H₂O 0.1 mg/l, phenol red 15.0 mg/l, folic acid 4.0 mg/l, nicotinamide 4.0 mg/l, calcium pantothenate 4.0 mg/l, pyridoxal /HCl 4.0 mg/l, riboflavin 0.4 mg/l, thiamine•HCl 4.0 mg/l, choline chloride 4.0 mg/l, glucose 1000 mg/l, 1-inositol 7.0 mg/l, pyruvic acid sodium 110.0 mg/l) containing fetal bovine serum 10 %, and it was washed several times, and it was seeded to dish with rate of 2×10^5 /ml. Cells were subcultured at the time when they became confluent, and they were used to the next experiment at the fourth generation.

(0081)

In other words, L-arginine 10^{-5} M was added to the aforesaid cultured cell, and further LPS 300 ng/ml or interleukin-1 β (IL-1 β) 10 ng/ml was added, and it was left to stand for 24 hours, and the amount of accumulated NO₂ was measured (control group).

(0082)

On the other hand, 30 minutes before the addition of LPS or IL-1 β , 3×10^{-5} M of 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (compound of Example 1 in Table 1; group 1 of this invention) or 3×10^{-5} M of 5-n-butyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino) pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (compound of Example 32 in Table 1, group 2 of

this invention) was added to organ bath, and in the same way as described above, the amount of accumulated NO₂ at 24 hours after the addition of L-arginine or IL-1 β was measured (group of this invention).

(0083)

Moreover, the amount of NO₂ was determined by a process wherein Griess reagent (0.1 % N-[1-naphthyl] ethylenediamine • dihydrochloride / H₂O + 1 % sulphonyl amine / 2.5 % H₃PO₄) was added in an equivalent amount to medium supernatant and absorbance at 570 nm was measured.

(0084)

The results are shown in Figure 1 and Figure 2.

(0085)

Moreover, Figure 1 shows the data at having been added LPS and Figure 2 denotes data at having been added IL-1 β respectively. Moreover, in each Figure, data of the group without being added is shown together as control.

(0086)

From Figure 1 and Figure 2, it is cleared that effective ingredient compound of this invention inhibited the induction of iNOS by LPS and IL-1 β .

(0087)

Pharmacological Test Example 3

Sprague Dawley strain male rat (6-9 weeks old, 200-250 g) were slaughtered by cervical spine dislocation, and thoracic aorta was extracted promptly, and surrounding connective tissues were peeled off. Next, the aorta was cut into 5-7 rings, each was sliced open longitudinally, and thereafter intravascular cavity was abraded using a washed swab thereby eliminating endothelial cells in order to eliminate the effect of cNOS present in vascular endothelial cells, and sample was prepared.

(0088)

The aforesaid sample was introduced into Krebs-Henseleit liquid (the same composition as the one used in Pharmacological Test Example 1) wherein dimethylsulfoxide solution of

effective ingredient compound of this invention (test compound) which was prepared in 30 μ M concentration was added and L-arginine was further added so as to become μ M concentration, and the mixture was incubated at 37°C for 30 minutes. Continuing lipopolysaccharide (LPS) was added by 1000 ng/ml concentration, and it was incubated at 37°C for 24 hours (experimental group using test compound, group of this invention).

(0089)

Next, supernatant was sampled on 96-well plate, and NO₂ was coloured with Griess liquid according to NO₂ measurement method described in literature (New Biochemistry Experiment chair 10, blood vessel, endothelium and smooth muscle, 135 pages, Jpn Biochem Soc Eds, Tokyo Kagaku Dojin, 1993) and it was measured using Biokinetics Reader (EL-340 model, made by BIO-TEK Instruments company), and accumulated NO₂ amount was calculated.

(0090)

Moreover, the sample of blood vessel piece was dissolved in 1N sodium hydroxide aqueous solution, and it was coloured with Bio-Rad DC protein assay kit (made by Bio-Rad Laboratories Co) and it was measured with spectrophotometer (made by HITACHI Co, U-3000 model), and protein content was calculated. Moreover, from these values, the quantity of NO₂ formed per protein 1 mg was determined.

(0091)

On the other hand, the same test was carried out for the control group with the addition of dimethylsulfoxide instead of the test compound for the negative control group without even the addition of LPS.

(0092)

The iNOS induction inhibition rate was determined according to the following equation from NO₂ quantity formed per protein 1 mg in each group obtained as above.

(0093)

Inhibition rate (%) = {1 - [(this invention group value) - (negative control group value)] / [control group value - (negative control group value)]} x 100

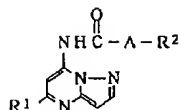
The obtained results are shown in the Table 6.

(0094)

From Table 6, it is clear that the effective ingredient compounds of this invention inhibited the induction of iNOS by LPS.

(0095)

Table 1

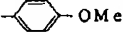
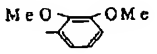
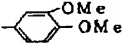
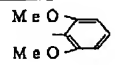
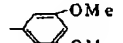
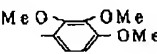
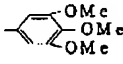
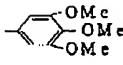

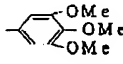
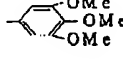
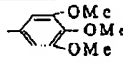


Me: methyl group, Et: ethyl group, nPr: n-propyl group,
nBu: n-butyl group, nPe: n-pentyl group, Ph: Phenyl group

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
1	nBu		Single bond	127-129 (diethylether – n-hexane)
2	nBu	Ph	Single bond	83-85 (ethyl acetate – n-hexane)
3	nBu		Single bond	102-104 (n-hexane)
4	nBu		Single bond	94-95 (n-hexane)
5	nBu		Single bond	83-84 (n-hexane)
6	nBu		Single bond	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.97(3H, t, J=7.3), 1.37(9H, s), 1.4-1.5(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.86(2H, t, J=7.8), 6.57(1H, d, J=2.3), 7.58(1H, d, J=8.7), 7.77(1H, s), 7.97(1H, d, J=8.7), 8.03(1H, d, J=2.3), 10.0(1H, brs)
7	nBu		Single bond	82-84 (n-hexane)
8	nBu		Single bond	49-51 (n-hexane)

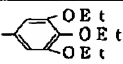
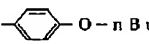



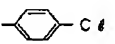
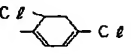


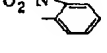

(0096)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
9	nBu		Single bond	108-109 (n-hexane)
10	nBu		Single bond	129-132 (n-hexane)
11	nBu		Single bond	143-144 (diethylether – n-hexane)
12	nBu		Single bond	101-103 (diethylether – n-hexane)
13	nBu		Single bond	92-94 (diethylether – n-hexane)
14	nBu		Single bond	115-117 (ethyl acetate – n-hexane)
15	Et		Single bond	141-143 (ethyl acetate – n-hexane)
16	nPr		Single bond	119-121 (diethylether – n-hexane)
17			Single bond	198-201 (ethyl acetate – n-hexane)
18	nPe		Single bond	116-118 (n-hexane)
19	Ph		Single bond	185-187 (ethyl acetate – n-hexane)

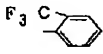
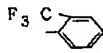
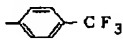
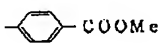
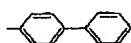

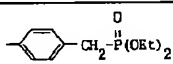


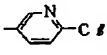
(0097)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
20	nBu		Single bond	100-102 (diethylether – n-hexane)
21	nBu		Single bond	87-90 (n-hexane)
22	nBu		Single bond	99-100 (n-hexane)
23	nBu		Single bond	107-109 (diethylether)
24	nBu		Single bond	81-82 (n-hexane)
25	nBu		Single bond	92-94 (diethylether)
26	nBu		Single bond	97-99 (n-hexane)
27	nBu		Single bond	93-95 (n-hexane)
28	nBu		Single bond	97-99 (n-hexane)
29	nBu		Single bond	133-135 (ethyl acetate – n-hexane)
30	nBu		Single bond	143-145 (ethyl acetate – n-hexane)

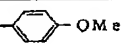
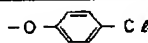
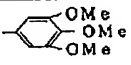
(0098)

Table 1 (continued)

Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
31	Et		Single bond	125-127 (diethylether – n-hexane)
32	nBu		Single bond	84-87 (n-hexane)
33	nBu		Single bond	95-97 (n-hexane)
34	nBu		Single bond	122-123 (n-hexane)
35	nBu		Single bond	139-141 (ethyl acetate – n-hexane)
36	nBu		Single bond	119-121 (ethyl acetate – n-hexane)
37	nBu		Single bond	57-60 (ethyl acetate – n-hexane)
38	nBu		Single bond	82-84 (diethylether – n-hexane)
39	nBu		Single bond	103-105 (ethyl acetate – n-hexane)
40	nBu		Single bond	92-93 (diethylether – n-hexane)
41	nBu	Ph	-CH ₂ -	80-82 (diethylether – n-hexane)

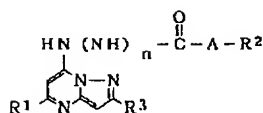
(0099)

Table 1 (continued)


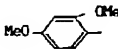

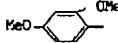

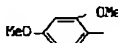

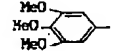

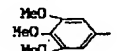
Example No.	R1	R2	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
42	nBu		-CH ₂ -	73-75 (diethylether – n-hexane)
43	nBu	Ph	-C ₂ H ₄ -	¹ H-NMR (CDCl ₃) 0.95(3H, t, J=7.3), 1.3-1.5 (2H, m), 1.7-1.8(2H, m), 2.80 (2H, t, J=7.8), 2.88(2H, t, J=7.5), 3.09(2H, t, J=7.5), 6.53 (1H, d, J=2.2), 7.2-7.3(5H, m), 7.60(1H, s), 7.95(1H, d, J=2.2), 9.23(1H, brs)
44	nBu	PhO-	-CH ₂ -	108-109 (n-hexane)
45	nBu		-CH ₂ -	140-142 (ethyl acetate – n-hexane)
46	nBu		-CH=CH-	134-137 (ethyl acetate – n-hexane)

(0100)

Table 2



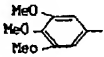

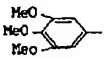

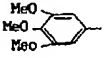

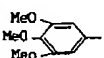

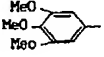

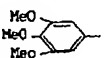

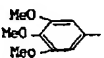

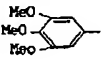

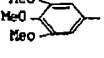

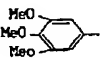
Me: methyl group, Et: ethyl group, nPr: n-propyl group,
nBu: n-butyl group, tBu: t-butyl group, nPe: n-pentyl group,
Ph: Phenyl group, Ac: Acetyl group.

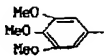
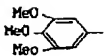
Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
47	nBu		H	Single bond	0	141-142 (ethanol – n-hexane)
48	nBu		H	Single bond	0	209-211 (methylene chloride – ethyl acetate)
49			H	Single bond	0	206-208 (methylene chloride – ethyl acetate)
50			H	Single bond	0	136-137 (ethanol – n-hexane)
51	nBu		H	Single bond	0	173-175 (ethanol – n-hexane)
52	Me		H	Single bond	0	127-129 (ethanol – n-hexane)
53	nBu		Me	Single bond	0	104-106 (ethyl acetate – n-hexane)
54	CH ₂ =CH-C ₂ H ₄ -		H	Single bond	0	

¹H-NMR (CDCl₃)
0.95(3H, t, J=7.4), 1.2-2.1
(14H, m), 2.4-2.6(1H, m), 2.81
(2H, t, J=7.4), 5.54(1H, d, J=2.2), 7.62(1H, s), 8.00(1H, d, J=2.2), 9.29(1H, brs)

(0101)


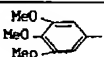

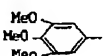

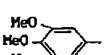

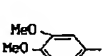

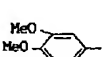

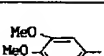

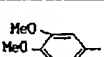

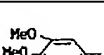
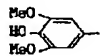
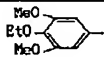
Table 2 (continued)

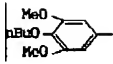
Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
55	Et-O-CH ₂ -		H	Single bond	0	138-140 (ethyl acetate – n-hexane)
56			H	Single bond	0	163-165 (chloroform – ethyl acetate)
57			H	Single bond	0	166-168 (ethyl acetate – n-hexane)
58			H	Single bond	0	193-195 (methylene chloride - diethylether)
59			H	Single bond	0	174-176 (methylene chloride - diethylether)
60			H	Single bond	0	203-205 (methylene chloride - diethylether)
61			H	Single bond	0	175-177 (methylene chloride - ethyl acetate)
62			H	Single bond	0	192-194 (methylene chloride - diethylether)
63			H	Single bond	0	181-193 (methylene chloride - diethylether)
64			H	Single bond	0	224-226 (methylene chloride - diethylether)

65			H	Single bond	0	214-216 (methylene chloride - diethylether)
----	---	---	---	----------------	---	---

(0102)

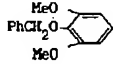

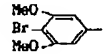
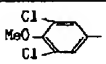
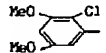






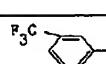
Table 2 (continued)

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
66			H	Single bond	0	190-192 (methylene chloride - diethylether)
67			H	Single bond	0	222-224 (chloroform – ethyl acetate)
68			H	Single bond	0	193-195 (chloroform – ethyl acetate)
69			H	Single bond	0	189-191 (methylene chloride - diethylether)
70			H	Single bond	0	174-176 (methylene chloride - diethylether)
71			H	Single bond	0	191-193 (methylene chloride - diethylether)
72			H	Single bond	0	198-200 (methylene chloride - ethyl acetate)
73			H	Single bond	0	157-159 (ethyl acetate)
74	nBu		H	Single bond	0	159-161 (ethanol – n-hexane)
75	nBu		H	Single bond	0	79-81 (diethylether – n-hexane)

76	nBu		H	Single bond	0	98-100 (n-hexane)
----	-----	---	---	----------------	---	----------------------

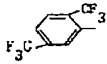
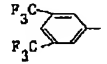




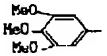

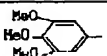
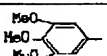

(0103)

Table 2 (continued)

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
77	nBu		H	Single bond	0	82-85 (ethanol – n-hexane)
78	nBu		H	Single bond	0	158-160 (ethyl acetate – n-hexane)
79	nBu		H	Single bond	0	182-184 (ethyl acetate – n-hexane)
80	nBu		H	Single bond	0	132-135 (ethyl acetate – n-hexane)
81	nBu		H	Single bond	0	111-113 (diethylether – n-hexane)
82	Me		H	Single bond	0	154-155 (ethanol – n-hexane)
83	nPr		H	Single bond	0	139-141 (diethylether – n-hexane)
84			H	Single bond	0	102-104 (n-hexane)
85	nPe		H	Single bond	0	93-95 (n-hexane)
86	Ph		H	Single bond	0	143-145 (diethylether – n-hexane)
87	nBu		H	Single bond	0	46-48 (ethyl acetate – n-hexane)


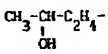

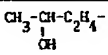

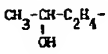
(0104)

Table 2 (continued)

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
88	nBu		H	Single bond	0	108-110 (n-hexane)
89	nBu		H	Single bond	0	92.5-94.5 (n-hexane)
90	nBu		H	Single bond	0	106-108 (n-hexane)
91	nBu		H	Single bond	0	123-125 (ethanol – n-hexane)
92	nBu		H	Single bond	0	123-125 (diethylether – n-hexane)
93	nBu		H	Single bond	0	139-140 (ethanol – n-hexane)
94	nBu		H	CH ₂	0	121-123 (ethyl acetate – n-hexane)
95	nBu		H	-CH=CH-	0	194-196 (ethanol – n-hexane)
96	nBu		H	Single bond	1	222 (decomposition) (ethanol – n-hexane)
97	Ph		H	Single bond	1	250 (decomposition) (methanol – n-hexane)
98	nBu		H	Single bond	1	247 (decomposition) (ethanol – n-hexane)

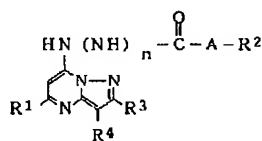
(0105)

Table 2 (continued)

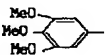
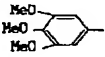
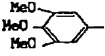

Example No.	R1	R2	R3	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
99	Ph		H	Single bond	1	263 (decomposition) (ethanol – n-hexane)
100			H	Single bond	0	128-130 (methylene chloride – n-hexane)
101			H	Single bond	0	153-155 (ethanol – n-hexane)
102			H	Single bond	0	127-129 (ethyl acetate - n-hexane)

(0106)

Table 3

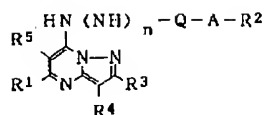


Me: methyl group, nBu: n-butyl group.

Example No.	R1	R2	R3	R4	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
103	nBu		Me	Cl	Single bond	0	106-108 (ethanol – n-hexane)
104	nBu		H	Cl	Single bond	0	142-143 (ethanol – n-hexane)
105	nBu		H	Br	Single bond	0	146-148 (ethanol – n-hexane)
106	nBu		H	Cl	Single bond	0	133-135 (diethylether – n-hexane)

(0107)

Table 4

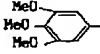
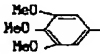
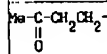
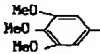
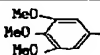
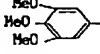

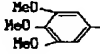

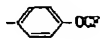





Me: methyl group, Et: ethyl group, nBu: n-butyl group, Ph: phenyl group.

Example No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
107	H	H		H	H	C=O	Single bond	0	185-187 (methylene chloride - n-hexane)
108	nBu	H		Me		C=O	Single bond	0	138-140 (ethyl acetate - n-hexane)
109	nBu	H		nBu	H	C=O	Single bond	0	95-97 (ethyl acetate - n-hexane)
110	nBu	H		nBu	Me	C=O	Single bond	0	96-98 (ethyl acetate - n-hexane)
111	nBu	H		Ph	H	C=O	Single bond	0	190-192 (methylene chloride - diethylether)
112	nBu	H		Ph	PhCH ₂ -	C=O	Single bond	0	149-151 (ethyl acetate - n-hexane)
113	nBu	H		Ph		C=O	Single bond	0	111-113 (ethyl acetate - n-hexane)
114	nBu	H		H	nBu	C=O	Single bond	0	81-83 (n-hexane)
115	nBu	H		H	Ph	C=O	Single bond	0	139-141 (ethyl acetate - n-hexane)

(0108)


Table 4 (continued)

Example C) No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (° C) (Re-crystallisation solvent)
116	nBu	Me		H	H	C=O	Single bond	0	145-147. (methylene chloride - n-hexane)
117	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			H	H	C=O	Single bond	0	102-104 (methylene chloride - n-hexane)
118		H		H	H	C=O	Single bond	0	115-117 (methylene chloride - n-hexane)
119	Et-S-CH ₂ -	H		H	H	C=O	Single bond	0	80-82 (ethyl acetate - n-hexane)
120	MeS-CH ₂ CH ₂ -	H		H	H	C=O	Single bond	0	113-115 (methylene chloride - diethylether)
121		H		H	H	C=O	Single bond	0	179-181 (methylene chloride - diethylether)
122	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	98-100 (diethylether)
123	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	73-75 (n-hexane)
124	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	129-131 (n-hexane)
125	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	91-93 (diethylether - n-hexane)

126	nBu	H		H	H	C=O	Single bond	0	91-93 (n-hexane)
-----	-----	---	---	---	---	-----	----------------	---	---------------------

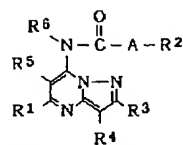
(0109)

Table 4 (continued)

Example C) No.	R1	R5	R2	R3	R4	Q	A	n	Melting point (° C) (Re-crystallisation solvent)
127	nBu	H	Ph	H	H	SO ₂	Single bond	0	over 300°C (ethyl acetate – n-hexane)
128	nBu	H		H	H	SO ₂	Single bond	0	over 300°C (ethyl acetate – n-hexane)

(0110)

Table 5



Me: methyl group, nBu: n-butyl group.

Example No.	R1	R5	R2	R3	R4	R6	A	Melting point (°C) (Re-crystallisation solvent)
129	nBu	H		H	H	Me	Single bond	93-95 (ethyl acetate - n-hexane)
130	nBu	H		H	H	Ph-CH ₂ -	Single bond	1. H-NMR (CDCl ₃) 0.76 (3H, t, J=7.2), 0.9-1.1 (2H, m), 1.3- 1.4 (2H, m), 2.51 (2H, t, J=7.4), 3.47 (6H, s), 3.74 (3H, s), 5.33 (2H, brs), 5.83 (1H, s), 6.80 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=2.0), 7.1-7.3 (5H, m), 8.24 (1H, d, J=2.0)
131	nBu	H		H	H		Single bond	127-129 (ethyl acetate - n-hexane)
132	nBu	H		H	H		Single bond	119-121 (diethylether - n-hexane)
133	Me	H		H	H		Single bond	180-182 (methylene chloride - n-hexane)
134	nBu	H		H	H		Single bond	111-113 (diethylether - n-hexane)

(0069)

Table 6

Test Compound (Example No.)	Inhibition rate (%)
7	74.6
15	66.9
16	44.7
18	58.0
19	83.0
23	43.1
26	62.3
52	64.7
53*	48.9
55	44.5
75	66.7
100	44.9
111**	32.2
115	57.2

*: Compound concentration = 10 μ M

**: Compound concentration = 3 μ M

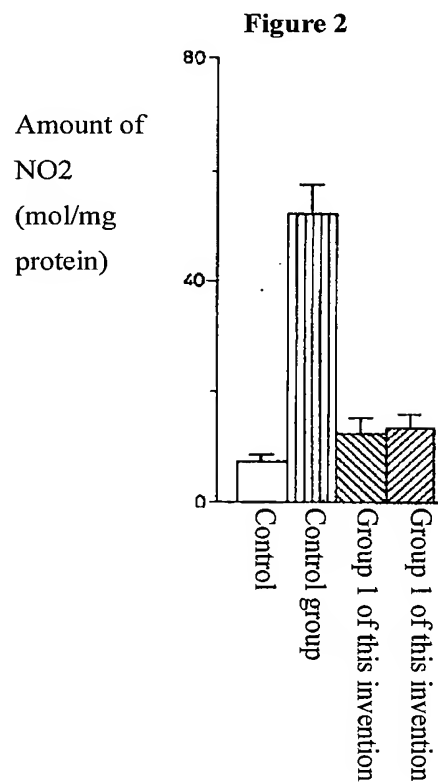
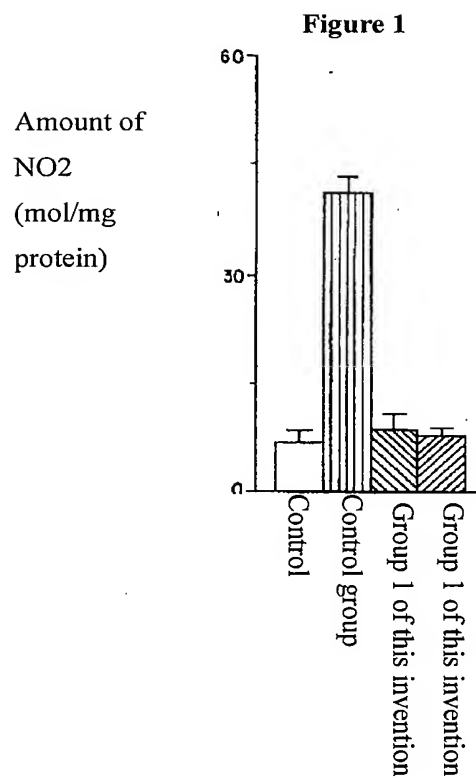
Brief Description of the Figures

Figure 1

Figure 1 comprises graph showing inhibition effect of iNOS induction by LPS of effective ingredient compound of this invention determined according to Pharmacological Test Example 2.

Figure 2

Figure 2 comprises graph showing inhibition effect of iNOS induction by IL-1 β of effective ingredient compound of this invention determined according to Pharmacological Test Example 2.



Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>